

POTENCIALIDADES COSMÉTICAS DO RESVERATROL: UMA VISÃO GERAL

Caroline Bernardo Acosta¹

Silvana Cristina Trauthman¹

Resumo: Cosméticos muitas vezes são empregados em busca de se preservar a aparência mais jovial e uniforme da pele. Esta revisão integrativa objetivou analisar os principais achados das pesquisas sobre o resveratrol referentes à aplicação cosmética. Foi realizada em fevereiro de 2018 usando as bases de dados PubMed, Medline e Science com as palavras chaves “Resveratrol” and “Cosmetics”, tendo sido encontrados 110 artigos. Foram analisados 18 artigos onde os benefícios encontrados apontam propriedades antioxidantes, inibição não competitiva da tirosinase e ação protetora contra a radiação ultravioleta. O conhecimento das propriedades do resveratrol ampliam a compreensão sobre os recursos para a prevenção e o tratamento do fotoenvelhecimento.

Palavra-chave: Resveratrol; Antioxidante; Pele.

1 INTRODUÇÃO

A pele é um órgão complexo, no qual interação células e mensageiros promovem muitas das agressões providas do meio ambiente e atuam de modo importante no reparo destes danos (FERREIRA; COSTA, 2011). Reveste a superfície corporal e apresenta características físicas específicas, as quais, a medida em que se processa o envelhecimento, são alteradas em suas estruturas e funções (GUIRRO; GUIRRO, 2002). Consequente ao envelhecimento na epiderme se percebe o adelgaçamento da camada espinhosa e o achatamento da junção dermoepidérmica (MAIO, 2011). Os queratinócitos envelhecidos, por sua vez, frente às agressões externas tornam-se resistente a apoptose ficando susceptível às mudanças no

*Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós-graduação de Estética e Bem-estar, da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de pós graduada em estética.

Orientador Prof^ª. Silvana Cristina Trauthman, Msc. Tubarão, 2018.

**Acadêmica do Curso de Pós-Graduação em Estética e Bem-estar. Universidade do Sul de Santa Catarina/ UNISUL, Tubarão, SC, Brasil.

componente do núcleo celular o ácido desoxirribonucleico (DNA). O número de melanócitos reduz, alternando-se a densidade melanocítica, assim favorecendo o surgimento de efélides, hipomelanose gotada, lentigos e nevos (WULF; SANDBY; KOBAYASI; GINADECKI, 2004).

A derme sofre o impacto da degradação do colágeno e elastina (BIANCHI; ANTUNES, 1999). Além destas fibras proteicas elásticas na derme estão presente os fibroblastos capazes de orquestrar a síntese e a degradação destas fibras, devido à estímulos extrínsecos e pela diminuição de fibroblastos (BUENO; SOUZA, 2012). A degradação é possível pela ação de enzimas (ESCOBAR; MORALES; REIS, 2014), as metaloproteinases matriciais (MMP) que se caracterizam como proteases degradando colágeno I e III, elastina, proteoglicanas, fibronectina e, ainda efetuando mutação genética, podendo determinar o aparecimento de câncer (HADSHIEW, I.M.; ELLER, M. S.; GILCHREST, B. A, 2000, apud STEINER, D. 1995). As características de uma pele envelhecida pelo sol são: coloração amarelada, com pigmentação irregular, enrugada, atrófica, com telangiectasias e com lesões pré-malignas (HARRIS, M.I.N.C, 2003).

No envelhecimento cronológico cutâneo, ainda conhecido como intrínseco, ocorre a modificação estrutural e funcional das células (BORGES, F.S; SCORZA, F.A,2016). Oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres (RL) aceleram esse fenômeno de envelhecimento prematuro e rugas, a principal causa do câncer e entre outras doenças (HIRATA.L. L; SATO.M.E. O; SANTOS.C.A.M, 2004 apud, T. Achmad, 2004 apud, M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur, J.Telser, 2007). Os RL são pequenas moléculas instáveis, produzidas a partir da energia recebida por um átomo de oxigênio extremamente reativo (CHORILLIM; LEONARDI; SALGADO, 2006). Sendo gerados principalmente no metabolismo fisiológico do oxigênio no corpo humano, através da respiração aeróbia aonde ocorre uma oxidação (MILLS; WU, 2004). De modo adicional estes podem ser formados pelos efeitos do sol, decorrente da ação da radiação ultravioleta (RUV) (BOISNIC; BRANCHET, 2005; DECCACHE, 2006; CHORILLIM; LEONARDI; SALGADO, 2006, apud TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010), exposição ao tabaco e bebida alcoólica, etilismo, poluição ambiental e fatores genéticos (CHORILLIM; LEONARDI; SALGADO, 2006, apud TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010). Estas fontes externas por sua consequência ao organismo são conhecidas como causas do envelhecimento extrínseco, o fotoenvelhecimento (BRANT, F; REYNOSO, P, 2003).

A característica mais proeminente do fotoenvelhecimento é a elastose, nela ocorre um grande dano ao tecido conjuntivo da derme pela RUV (RIBEIRO, 2010). A RUV é absorvida por diversos cromóforos na pele, tais como: melanina, proteínas, aminoácidos aromáticos, como a tirosina e o triptofano, ácido urocânico, entre outros, gerando reações fotoquímicas diferentes e interações secundárias, envolvendo espécies reativas de oxigênio (GONZÁLEZ; FERNÁNDEZ.M; GILABERTE, 2008). Consequentes resposta à RUV ocorre a indução de MMP e mutação genética (STEINER, D, 1995 apud, RIBEIRO, 2010).

Os danos induzidos pelos RL podem afetar moléculas biológicas, organelas, componentes celulares, proteínas, ácidos nucleicos, os lipídios da membrana celular, os carboidratos, entre outros (MASAKI, 2010; BORGES, SCORZA, 2016). No meio extracelular tecidual se destaca o seu potencial deletério ao colágeno e o ácido hialurônico que são facilmente atingidos (BORGES, SCORZA, 2016).

Em oposição aos RL, como mecanismo de defesa, tem-se os antioxidantes cuja função primária é fornecer elétrons para reduzir o processo oxidativo, diminuindo o dano às moléculas e estruturas celulares (MOTTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004). Pois, são substâncias capazes de atrasar ou inibir a propagação das reações oxidativas causadas por RL (PODSEDEK, 2007). Há várias propriedades protetivas de antioxidantes e estes podem agir de diversas formas no processo oxidativo entre diferentes mecanismos (MAISUTHISAKUL; SUTTAJIT; PONGSAWATMANIT, 2007; VASCONCELOS et al., 2014).

São duas as principais categorias de antioxidantes os primários e os secundários. Os primários são aqueles que inibem ou retardam a oxidação através da doação de átomos de hidrogênio ou elétrons que mudam para substância estável, de modo a não se tornar um radical livre. Já os secundários existem diferentes modos de ação: ligação de íons metálicos; inativação de ERO e alteração de hidroperóxidos em espécies não radiativas ou absorção de RUV (MAISUTHISAKUL; SUTTAJIT; PONGSAWATMANIT, 2007). Independente da fonte de RL os antioxidantes atuam impedindo o ataque sobre lipídeos, aminoácidos das proteínas, dupla ligação dos ácidos graxos poli-insaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular (VASCONCELOS et al., 2014).

De efeito protetor, por atenuam as reações produtoras de RL, com reconhecida ação antioxidante se tem substâncias como a vitamina E, os carotenoides, o ácido ascórbico, a glutatinoxina e enzimas (MCLEAN et al, 2005). São importantes

enzimas antioxidantes a glutathiona reduzida (GSH), a superóxido-dismutase (SOD), catalase e as glutathiona-peroxidase (GSH-Px) e glutathiona-redutase (GSH-Rd). Com exceção da vitamina E (α -tocoferol), que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular das células (VASCONCELOS et al., 2014). Ainda existem outras fontes de antioxidantes como frutas e vegetais (CAPECKA; MARECZEK; LEJA, 2004), que são fontes alimentares capazes de disponibilizar vitaminas C, E, A, flavonoides, carotenoides, entre outras substâncias que reduzem os danos por RL (VASCONCELOS et al., 2014).

Os polifenóis contêm propriedades bioativas, como eliminação de radicais livres, visando proteger a pele do estresse oxidativo, fotoenvelhecimento e doenças da pele. Como antioxidantes tem a função de diminuir MMP-1 resultando em efeito anti-colagenase, anti-elastase e anti-hialuronidase (LEE, K.K., CHO, J.J., PARK, E.J., CHOI, J.D., 2001 apud THRING, T., HILI, P., NAUGHTON, D., 2009). O resveratrol (RES) nos seus isômeros *cis* ou *trans* são constituintes da classe dos estilbenos cuja estrutura química são características dos polifenóis (JANG et al, 1997).

A expectativa de vida vai crescendo e aumenta o interesse pelo retardamento dos danos promovidos pelo envelhecimento (BAUMANN, 2004). Assim, esta revisão objetiva apurar na literatura científica os principais achados das pesquisas que verificam atividades relativas à aplicação cosmética para o RES.

2 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura na qual de modo sistemático foram sintetizados resultados de pesquisas tendo sido incluídos estudos quase-experimentais e experimentais.

Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.

Foi realizada em fevereiro de 2018 uma pesquisa de revisão de literatura publicada, usando as bases de dados PubMed, Medline e Science empregando-se as palavras chaves “*Resveratrol*” and “*Cosmetics*”, sem haver restrição de datas em artigos de jornais e revistas.

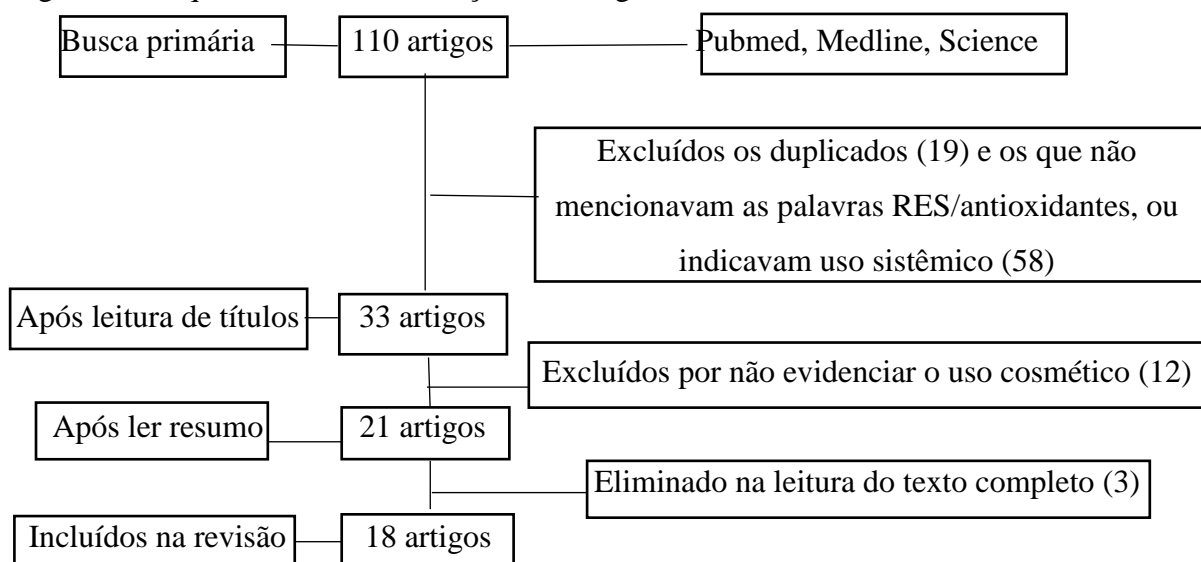
Na base de dados Science além dos parâmetros anteriores utilizados em todas as bases buscadas limitou-se a inclusão de artigos, tópicos e jornais e revistas e

delimitaram se a inclusão dos tópicos compreendendo: "skin, dna, uvb, antioxidant, cell, patient, ros, compound, antioxidant activity, uva, rsv, dna damage". E ainda a busca foi restrita aos seguintes jornais e revistas: "Journal of Dermatological Science, Journal of Investigative Dermatology, European Journal of Pharmaceutical Sciences, International Journal of Pharmaceutics, Ageing Research Reviews, Bioorganic & Medicinal Chemistry, European Journal of Medicinal Chemistry, European Journal of Pharmaceutics and Biopharma., Free Radical Biology and Medicine, Journal of the American Academy of Dermatology, Journal of Photochemistry and Photobiology, Toxicology in Vitro, Fitoterapia". Sob estes parâmetros foram localizados na língua inglesa total de 114 artigos do tipo original publicados.

A partir da leitura dos títulos foram selecionados e excluídos os materiais pelos critérios estabelecidos. Foram incluídos os títulos que mencionaram as palavras RES e/ou antioxidantes. E foram excluídos aqueles materiais que constaram em mais de uma fonte de busca, aqueles que indicavam a aplicação para uso sistêmico e os que não abordavam a aplicação cosmética.

Permaneceram os artigos completos com estudos originais que tratavam da aplicação cosmética envolvendo RES e seus derivados, os resultados deste processo de seleção está descrito na Figura 1 abaixo.

Figura 1 – Esquema de busca e seleção dos artigos em fevereiro de 2018.



Fonte: Elaboração da autora, 2018.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os artigos que versaram sobre a aplicação cosmética do resveratrol foram organizados pelos anos de publicação, nome dos autores, títulos e objetivos dos

protocolos de pesquisa (Tabela 1), sendo que os objetivos foram traduzidos de modo livre, entretanto, buscando preservar a maior proximidade com o texto original. Desta sistematização foi permitida a verificação que os primeiros estudos que apontavam possibilidade de emprego cosmético para o RES são do início do século 21, tendo maior crescimento no número de publicações após o ano de 2010.

Tabela 2 – Os artigos incluídos na revisão sistemática são apresentados abaixo de acordo com suas características principais.

Autores	Ano de Publicação	Título	Objetivo
Chen; Zhao; Liu; Gao; Huang; Li	2007	Electrochemical sensing DNA damage with nano-titanium dioxide and repair with a medicinal herb species resveratrol	Neste trabalho, desenvolveu-se um método eletroquímico simples para detectar danos no DNA causados pelo efeito fotovoltaico do nano-TiO ₂ . Além disso, este método também pode ser usado para rastrear o efeito reparador do resveratrol em uma espécie de erva medicinal tradicional chinesa.
Park; Lee	2008	Protective effects of resveratrol on UVB-irradiated HaCaT cells through attenuation of the caspase pathway.	Para elucidar as vias fotoquimioprotetoras do resveratrol na pele sobre a irradiação UVB, especialmente com foco na ativação de caspases, investigamos a via da caspase em células HaCaT irradiadas com UVB com ou sem resveratrol.
Caddeo; Teskac; Sinico; Kristl	2008	Effect of resveratrol incorporated in liposomes on proliferation and UV-B protection of cells.	Os lipossomas foram concebidos para a entrega eficaz de resveratrol às células e o seu efeito na sobrevivência e proliferação das células em condições normais e de stress causadas pela exposição a UV-B foram avaliados e comparados com o do resveratrol livre. Diferentes formulações lipossômicas de resveratrol foram desenvolvidas, caracterizadas e testadas em células HEK 293. Além disso, as alterações morfológicas das células tratadas pelo resveratrol livre ou carregado e a localização dos lipossomas nas células foram investigadas.
Teskac; Kristl	2010	The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol.	Objetivo de preparar nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) para investigar a captação celular, transporte e internalização do RSV em queratinócitos. A influência do RSV e descarregado (SLN) ou com SLN carregado por RSV (SLN-RSV) na morfologia celular, metabolismo e material genético foi estudada.
Polonini; Lima; Gonçalves; do Carmo; da Silva; Raposo	2013	Photoprotective activity of resveratrol analogues.	O trabalho teve como objetivo desenvolver seis análogos, que poderiam atuar como filtros solares / filtros UV e determinar sua atividade fotoprotetora.

Alonso; Martí; Martínez; Rubio; Parra; Coderch	2013	Antioxidant cosmeto-textiles: skin assessment.	Neste trabalho, a ação de um cosmético contendo resveratrol na pele foi avaliada por dois métodos “ <i>in vitro</i> ” e “ <i>in vivo</i> ”, a fim de demonstrar sua capacidade de ser usado como um sistema de entrega em aplicações tópicas.
Silva; Monteiro; Marques; Silva; Martínez; Canle; Faria	2013	Photochemical and photocatalytic degradation of trans-resveratrol.	Neste trabalho estudamos a fotodegradação do trans-resveratrol sob diferentes comprimentos de onda de irradiação e intensidades de irradiação. A degradação fotocatalítica do transresveratrol usando TiO ₂ como fotocatalisador também é descrita usando diferentes tipos de TiO ₂ e diferentes faixas de comprimento de onda de irradiação.
Tavano; Muzzalupo; Picci; de Cindio	2014	Co-encapsulation of lipophilic antioxidants into niosomal carriers: percutaneous permeation studies for cosmeceutical applications.	Neste estudo, sistemas vesiculares foram preparados a partir de Tween 60 como surfactante comercial e todas as formulações foram comparadas em termos de dimensões, morfologia e índice de polidispersão (P.I.). Resveratrol, alfa-tocoferol e curcumina foram utilizados como antioxidantes e sua eficiência de encapsulação em niossomos foi avaliada, juntamente com a atividade sequestradora de radicais livres formulações. Além disso, com o objetivo de propor nossas preparações como novas formulações cosmeceúticas, foram investigadas <i>in vitro</i> as formas de permeação percutânea de moléculas ativas utilizando as células de difusão de Franz.
Reis; Corrêa; Chung; Dos Santos	2014	Synthesis, antioxidant and photoprotection activities of hybrid derivatives useful to prevent skin cancer.	Esta abordagem visa combinar a fotoproteção UVA e UVB e atividade antioxidante na mesma molécula para melhorar a eficácia das formulações de filtro solar.
Park; Park; Suh; Lee; Koh; Boo	2014	Effects of resveratrol, oxyresveratrol, and their acetylated derivatives on cellular melanogenesis.	Na tentativa de melhorar a utilidade do resveratrol e do oxyresveratrol como ingredientes cosméticos, eles foram modificamos quimicamente para o triacetil resveratrol e o tetraacetil oxirresatrol, respectivamente, e comparou-se suas estabilidades, eficácias antimelanogênicas e segurança em cultivos de células melanocíticas num modelo de pele reconstituído (MelanoDerm TM).
Polonini;	2014	In vitro drug release and ex vivo	O objetivo deste estudo foi estabelecer o perfil de permeabilidade do

Bastos; de Oliveira; da Silva; Collins; Brandão; Raposo		percutaneous absorption of resveratrol cream using HPLC with zirconized silica stationary phase.	resveratrol na e através da pele humana.
Ryu; Seok; Na; Baek; Koh; Boo	2015	A study of the human skin-whitening effects of resveratryl triacetate.	O objetivo do presente estudo foi examinar a segurança e a eficácia do branqueamento de um cosmético contendo triacetato de resveratril na pele humana “ <i>in vivo</i> ”.
Freitas; Praça; Bentley; Gaspar	2015	Trans-resveratrol and beta-carotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters.	O objetivo deste estudo foi avaliar a penetração cutânea dos filtros UV mais comercializados combinados com trans-resveratrol (RES) e beta-caroteno (BTC), uma vez que poucos estudos relatam a penetração da pele quando esses compostos são aplicados.
Freitas; Lopes; Gaspar	2015	Photostability evaluation of five UV-filters, trans-resveratrol and beta-carotene in sunscreens.	O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do trans-resveratrol e / ou beta-caroteno na fotoestabilidade de cinco filtros UV, seguida da identificação de produtos de degradação e da avaliação da fotoreatividade.
Liu; Kim; Jo; Kim; Hwang; Lee	2015	Synthesis and Biological Evaluation of Resveratrol Derivatives as Melanogenesis Inhibitors	Com o objetivo de desenvolver derivados inibidores resistentes à melanogênese com melhor biodisponibilidade, nove derivados do resveratrol, cinco derivados alquil éter e quatro derivados ésteres alquílicos por reação química e foram sintetizados no presente estudo. O efeito sobre a melanogênese e o modo de ação também foram investigados.
Yoon; Hyun; Lee; Park; Shin	2016	Comparative Depigmentation Effects of Resveratrol and Its Two Methyl Analogues in α -Melanocyte Stimulating Hormone-Triggered B16/F10 Murine Melanoma Cells.	O estudo mostra os efeitos da hipopigmentação diferencial do resveratrol e seus dois análogos de metil podem estar associados à expressão da proteína melan-A e tirosinase em células de melanoma B16 / F10 ativadas por α -MSH.
Oh; Shahidi	2017	Lipophilization of Resveratrol and Effects on Antioxidant Activities.	Neste trabalho, o resveratrol foi modificado estruturalmente via esterificação para melhorar sua aplicação em sistemas alimentares e biológicos. Os resveratrols lipofílicos foram obtidos por acilação do

			resveratrol com ácidos C3: 0-C22: 6, a saber, do ácido propiônico (C3: 0) ao ácido docosahexanóico (DHA, C22: 6 ω -3).
Pentek; Newenhouse; O'Brien; Chauhan	2017	Development of a Topical Resveratrol Formulation for Commercial Applications Using Dendrimer Nanotechnology	Neste trabalho, propõem-se a utilização do PAMAM dendrímero geração 4 (PAMAM G4) para capturar o resveratrol e, assim, aumentar sua solubilidade, estabilidade e permeabilidade transdérmica. A formulação dendrímero-resveratrol resultante será otimizada e ampliada para atingir uma formulação comercialmente viável.

A seguir são apresentados os pontos comuns dos artigos revisados por meio do agrupamento da atividade que foi testada, destacando os seus pontos comuns e complementariedade de informações.

NANOPARTÍCULA/LIPOSSOMAS

Devido ao fato do RES (trans-3,4', 5-trihidroxiestilbeno) (YOON, H.S., HYUN, C.G., LEE, N.H., PARK, S.S, SHIN, D.B., 2016), não ser solúvel em água este precisa ser solubilizado em outros meios que podem ser desinteressantes pela falta de segurança na aplicação tópica e para o meio ambiente, como os solventes e os óleos orgânicos (PENTEK; NEWENHOUSE; O'BRIEN; CHAUHAN, 2017), o que ainda traz problemas de estabilidade ao ativo (PARK, J., PARK, J.H., SUH, H.J., LEE, I.C., KOH, J., BOO, Y.C., 2014 apud PENTEK; NEWENHOUSE; O'BRIEN; CHAUHAN., 2017). Deste modo modificações na estrutura do RES, no tamanho, o uso de outras carreadores são estratégias que tem sido desenvolvida para melhoria da performance.

Modificação em cadeias da molécula para a formação dos ésteres de RES, com ácidos graxos de cadeias longa, melhoram a ação antioxidante do RES em meios lipofílicos possibilitando a aplicação destes em produção de alimentos, medicamentos e cosméticos. A adição de ácidos graxos insaturados conduziu a redução da lipofilicidade, conforme houve o aumento do grau de insaturação dos ácidos graxos “in vitro” (OH, W.Y., SHAHIDI, F., 2017).

A nanotecnologia se mostra para o RES uma alternativa viável como vários autores apresentaram. O uso de carreadores foram testados, as nanopartículas sólidas (SLN), as quais se mostraram com habilidade de liberar o RES em células sem ação citotóxica. E deste sistema carreador se verificou a diminuição da proliferação celular sugerindo possibilidade de emprego para prevenção do câncer de pele (TESKAC, K., KRISTL, J., 2010). Em outro estudo a formação de nanopartículas, determinou ao aumento da solubilidade do RES por modificação na sua estrutura química favorecendo a compatibilidade em formulações a base de água (TESKAC, K., KRISTL, J., 2010 apud OH, W.Y., SHAHIDI, F., 2017). Os dendrímeros PAMAM aumentaram a solubilidade e estabilidade do resveratrol em água e em creme. Portanto, este produto Dendrímero com RES representa uma inovação em creme anti-envelhecimento por favorecer à eliminação de solventes e óleos orgânicos em cosméticos, o que os torna mais seguros à pele (PENTEK, NEWWNHOUSE, O'BRIEN, CHAUHAN., 2017).

Outros sistemas carreadores os lipossomas se apresentam como opções interessantes. Neste estudo, os autores, além de testarem a modificação também investigaram os efeitos da veiculação RES em lipossoma. Na situação de estresse para a cultura de células HEK 293 induzida pela radiação UVB, por 3 horas, espera-se pela redução na resposta proliferativa celular. Contudo, nas células que foram tratadas com RES em lipossomas, em baixas concentrações (TRAVANO, L., MUZZALUPO, R., PICCI, N., CINDIO, B., 2014), mostrou o efeito fotoprotetor do contra apoptose induzida pela radiação UVB. Os autores ainda revelaram que o lipossoma apresenta poder de aumentar a proliferação celular atuando sinergicamente com o ativo, além de ser o transportador (CADDEO, C., TESKAC, K., SINICO, C., KRISTL, J., 2008). Em outra pesquisa, de permeação cutânea em pele humana excisada (*ex vivo*), os autores aplicaram uma emulsão contendo 2% de RES lipossomado e conseguiram determinar ter havido uma permeação para o interior da epiderme viável e derme igual a 62,6%, após 24 horas de aplicação. Esta boa absorção percutânea parecer estar ligado a alta lipofilicidade do resveratrol, e de modo adicional um desempenho do produto pode ser devido ao lipossoma que aumentou a permeação de resveratrol (POLONINI, H, C., BASTOS, C, A., OLIVEIRA, M, A., SILVA, C, G., COLLINS, C, H., BRANDÃO, M, A., RAPOSO, N, R., 2014).

Foram produzidos niossomas (vesícula multilamelar) para encapsular antioxidantes como RES, alfa-tocoferol e curcumina. Os niossomas foram sintetizados a partir de Tween 60 e um filme lipídico contendo os antioxidantes isolados ou em combinações. O sinergismo obtido da associação de antioxidantes pode conduzir a uma capacidade de regeneração, atenuando a propagação de radicais livres, a qual se comprovou pelo aumento da atividade antioxidantes nas vesículas carregadas com os antioxidantes associados, em especial naquelas onde combinou-se RES e curcumina (TRAVANO, L., MUZZALUPO, R., PICCI, N., CINDIO, B., 2014).

APLICAÇÃO EM COSMÉTICOS

Cosméticos empregam substâncias antioxidantes com o propósito que os danos induzidos por RL sejam minimizados. Estudo realizado em “*in vitro*” comprova a atividade antioxidante do RES, que se apresentou com maior eficiência quando comparado ao trolox, um análogo da vitamina E. Quando testadas a capacidade de permeação cutânea ambos antioxidantes conseguiram ser encontrados no estrato córneo e na derme, contudo o RES foi detectado em concentrações mais significativas na

epiderme. Mesmo assim, o RES apresentou uma atividade anti-radical livre superior ao trolox na epiderme e na derme (ALONSO, C., MARTÍ, M., MARTÍNEZ, V., RUBIO, L., PARRA, J, L., CODERCH, L., 2013).

Os autores acima citados produziram um tecido de algodão e poliamida no qual o RES foi incorporado em solução na concentração para o tecido de algodão 5,5% e poliamida 6,3% e procederam a investigação “*in vitro*” e “*in vivo*” da capacidade de penetração transdérmica do RES a partir destes tecidos. Em ambos os testes comprovaram que o ativo pode penetrar nas camadas mais externas da pele, tendo melhor performance no teste “*in vivo*”, o que pode também estar relacionado ao atrito entre o tecido e a pele dos voluntários que facilitou uma maior penetração. Deste modo a veiculação deste ativo por estes meios, “cosmeto-texteis”, podem ser consideradas uma forma de reservatório capaz de liberar progressivamente uma substância ativa (ALONSO, C., MARTÍ, M., MARTÍNEZ, V., RUBIO, L., PARRA, J, L., CODERCH, L., 2013).

Um estudo demonstrando a importância na reparação do DNA, o qual foi previamente oxidado por RL produzidos a partir da exposição de nanopartículas de Dióxido de Titâneo sobre RUV por 90 minutos. A imersão deste DNA agredido em solução de RES, 5,0 mmol por até 60 min, mostrou que o quanto maior o tempo de exposição melhor é a ação reparadora sobre DNA oxidado por ROS, evidenciando a capacidade reparadora de danos oriundos de RL pelo RES (CHEN, G., ZHAO, J., LIU, X., CAO, G., HUANG, J., LI, G., 2007).

A proposta promissora do RES de reduzir a morte celular, a apoptose, foi constatada em células da linhagem de queratinócitos a HaCaT, as quais foram tratadas previamente com RES e expostas a radiação UVB. Neste mesmo estudo a redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) foi evidenciada. Os autores determinaram que a adição do ativo resultou em diminuição da ativação de caspases-8, 9 e 3 nestas células e associaram este evento à redução dos ROS como protetores da morte celular induzida por UVB (PAR, K., LEE, J, H., 2008).

O uso por via tópica do RES parece representar muito poucos riscos (14P/6M) comparado à amplos benefícios (2P). Outro efeito benéfico que foi explorado se refere a ação sinérgica de filtro solar, pela capacidade de bloquear a RUV, um considerável produtor de RL (BOISNIC; BRANCHET, 2005; DECCACHE, 2006; CHORILLIM; LEONARDI; SALGADO, 2006, apud TESTON; NARDINO; PIVATO,

2010) relacionado ao fotodano (GONZÁLEZ; FERNÁNDEZ.M; GILABERTE, 2008; RIBEIRO, 2010).

Uma adição dos antioxidantes trans-resveratrol (RES) e beta-caroteno (BTC) à uma emulsão contendo os filtros solares octocrileno (OCT), octil methoxycinnamate (OMC), avobenzona (AVO) e bemotrizinole (BMZ) foi testada para avaliar a influência destes sobre a penetração cutânea em pele de orelha de porco. Os resultados sugerem que após 12 horas da aplicação das combinações 90% dos filtros e 80% dos antioxidantes ficam retido sobre a epiderme. Constatou-se que os antioxidantes RES e BTC presentes nas formulações com filtros UV reduziram em média a penetração no tecido subcutâneo em 63%. Menos de 20 % dos antioxidantes penetraram a pele, tendo a maior parte ficado restrita à epiderme, ainda que uma pequena parte tenha conseguido permear a derme. Assim, demonstrando que a introdução dos antioxidantes não afeta a penetração cutânea mantendo a segurança na formulação (FREITAS, J, V., PRAÇA, F, S., BENTLEY, M, V., GASPAR, L, R., 2015).

Em outro estudo RES em conjunto com o BTC foi associado à filtros UV octil OMC, AVO, octocrileno (OCT), bemotrizinole (BMZ) e octiltriazone (OTZ), para detectar a recuperação dos filtros UV e antioxidantes. Quando expostos “in vitro” a exposição UV os filtros UV, OCT, OTZ e BMZ não houve alteração nas formulações. O RES, BTC, OMC e AVO após a exposição UVA mostraram fotodegradação de até 16%, tendo se atestado que filtros UV em combinação com estes dois antioxidantes RES e BTC melhoram a eficácia, a segurança e a fotoestabilidade de protetores solares (FREITAS, J, V., LOPES, N, P., GASPAR, L, R., 2015).

Um outro problemas relativo ao RES é a sua instabilidade quando exposto à RUV sendo observado que este passa da sua forma mais ativa o trans-resveratrol para o seu isômero geométrico, o cis-resveratrol, (SILVA; MONTEIRO; MARQUES; SILVA; MARTÍNEZ; CANLE., 2013) a forma menos ativa (POLONINI, H, C., LIMA, L, L., GONÇALVES, K, M., do CARMO, A, M., da SILVA, A, D., RAPOSO, N, R., 2013). Ainda assim, um estudo “in vitro” determinou que o RES exibe fator de proteção solar UVB $7 \pm 1,7$ e UVA $2 \pm 0,2$. E no mesmo estudo os autores sintetizaram seis análogos de RES e foram avaliados quanto à capacidade fotoprotetora. Esses análogos exibiram alguma proteção quanto a radiação UVB que variou de 2 a 10 e proteção contra UVA entre 0 a 9, sendo possível verificar que a maioria dos análogos obtiveram proteção UVA superior ao RES (POLONINI, H, C., LIMA, L, L., GONÇALVES, K, M., do CARMO, A, M., da SILVA, A, D., RAPOSO, N, R., 2013).

Em outra pesquisa derivados sintéticos de trans-resveratrol chamados de derivados híbridos (I-VIII) demonstraram atividades UVA e UVB, assim que o teste foi realizado a maioria dos compostos obtiveram ação antioxidante, exceto o derivado VI. Foi analisando o Fator Protetor Solar (FPS), Fator de Proteção UVA/UVB e o comprimento da onda crítico (kC), dos compostos I-VIII (7%) em um creme neutro estável, contendo AVO, benzofenona-3, trans-resveratrol e OMC. AVO e benzofenona-3 como filtros UVA e trans-resveratrol e OMC como filtros UVB. Os resultados revelaram que os compostos de I e IV-VIII promovem bloqueio UVA superior ao trans-resveratrol, mas foi inferior à AVO, já os compostos I e IV-VIII são efetivos filtros UVA e os compostos II e III UVB eficazes. O que os tornam com potencial de emprego como agentes fotoprotetores, contudo os testes não mencionam os níveis de proteção atingidos (REIS; CORRÊA; CHUNG; dos SANTOS., 2014).

Mais uma consequência indesejável do fotodano, a produção do pigmento melanina, pôde ser controlada pelo RES.

Investigadores analisaram os derivados do RES e seus efeitos na melanogênese e a viabilidade das células de melanoma B16 F10 às quais foram adicionadas α -MSH (100 nM) para obtenção do aumento da síntese de melanina. Os nove derivados do RES, cinco de éter (2a-2e); quatro ésteres (3a-3d), nas células testadas demonstraram reduzir a produção de melanina quando em concentrações entre 5 a 20 μ g/mL, sem citotoxicidade. Analisando o efeito dos derivados do RES na atividade da inibição da expressão de tirosinase e a proteína relacionada à tirosinase (TRP-1), observou-se a eficácia na inibição da expressão enzimática melanogênica, justificando seu potencial uso para aplicação em cosméticos (LIU, Q., KIM, C., JO, Y, H., KIM, S, B., HWANG, B, Y., LEE, M, K., 2015).

O acetato de resveratrol (RTA), um pró-fármaco, foi testado “*in vitro*” e demonstrou a atividade despigmentante estatisticamente significativa. Em voluntários humanos o efeito de clareamento da pele, em áreas testadas como braço onde foi induzido o bronzeamento e rosto de voluntários com áreas hiperpigmentadas, com produto contendo RTA demonstraram intensidade de hiperpigmentação significativamente menores ($p < 0,05$) após 8 semanas com duas aplicações diárias. Outro efeito testado foi a irritação primária da pele pelo RTA (0,1 e 0,5%) comparado ao RES (0,1 e 0,5%), onde o RES 0,5% induziu irritação considerada como leve. Os autores atribuem a substância RTA vantagens de segurança biológica (RYU, J, H., SEOK, J, K., NA, S, M., BAEK, J, H., KOH, J, S., BOO, Y, C., 2015).

Os compostos fenólicos RES (I) e oxiresveratrol (II) foram acetilados a triacetil resveratrol (III) e tetraacetil oxisveratrol (IV). Os compostos foram comparados quanto sua citotoxicidade em relações as células de melanoma murinho B16/ F10 e HEMs, determinando-se ser mais citotóxico o RES do que os derivados. Os compostos triacetil resveratrol e tetraacetil oxisveratrol demonstram o potencial efeito (antimelanogênico) despigmentante “in vitro” (PARK, J., PARK, J, H., SUH, H, J., LEE, I, C., KOH, J., BOO, Y, C., 2014).

O efeito de despigmentação foi comprovado em laboratório utilizando o RES, seus dois análogos pinostilbeno (trans-3- metoxi-4', 5-dihidroxiestilbeno) e pterostilbeno (trans-3, 5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbeno) e resveratrol trimetil éter (RTE) em cultura celular para desenvolvimento de melanoma B16 linhagem F10 com característica de produzir pigmento. As proteínas tirosinase e melan-A estimulada por α -MSH foram detectadas por *Western Blot* onde a redução da primeira proteína e a supressão da segunda foram determinadas quando na cultura houve o emprego do RES e seus análogos. Contudo entre as substâncias testadas o pterostilbeno for mais eficaz em induzir a hipopigmentação, tem como o mecanismo de ação a supressão da proteína tirosinase e inibição da expressão da proteína melan-A, que seria desencadeada pelo α -MSH, sem efeitos citotóxicos (YOON, H, S., HYUN, C, G., LEE, N, H., PARK, S, S., SHIN, D, B., 2016).

4 CONCLUSÃO

Com a passagem do tempo a pele adquire manchas, rugas e os efeitos da radiação solar, nesse sentido a busca de tratamentos que atenuem esse efeito são cada vez mais desejadas. A possibilidade de empregar o RES como um ativo cosmético relevante tem sido objeto de estudo de muitos pesquisadores no meio científico. É notória a lacuna existente relativa a escassa execução de estudos clínicos em humanos com esta substância voltados a elucidar quanto a segurança e os potenciais benefícios do uso cosmético. Nos últimos anos através de muitos testes “in vitro” e escassos “in vivo” foram demonstradas para o RES as propriedades antioxidantes, fotoprotetoras e redutoras da produção da melanina revelando potenciais aplicações cosméticas.

COSMETIC POTENTIALS OF RESVERATROL: A GENERAL OVERVIEW

Abstract: Cosmetics are often employed in pursuit of preserving the more youthful and uniform appearance of the skin. This integrative review aimed to analyze the main findings of resveratrol research concerning cosmetic application. It was performed in February 2018 using the PubMed, Medline and Science databases with the key words "Resveratrol" and "Cosmetics", having found 110 articles. We analyzed 18 articles where the benefits found showed antioxidant properties, noncompetitive inhibition of tyrosinase and protective action against ultraviolet radiation. The knowledge of the properties of resveratrol extends the understanding about the resources for the prevention and treatment of photoaging.

Keywords: Resveratrol; Antioxidant; Skin.

REFERÊNCIAS

ALONSO C, MARTÍ M, MARTÍNEZ V, RUBIO L, PARRA JL, CODERCH L. Antioxidant cosmeto-textiles: skin assessment. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013 May;84(1):192-9. Epub 2012 Dec 20. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262162> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

BAUMANN, L. *Dermatologia cosmética: princípios e prática.* Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição*, v.12, n. 2, p. 123-30, 1999.

BOISNIC,S; BRANCHET, B. M. Cutaneous chronologic aging. EMC- Dermatologie cosmetologie, v.2, n.4, p.232-42, 2005.

BORGES,F.S; SCORZA,F.A. Terapêutica em estética: Conceitos e técnicas. 1.ed. São Paulo: Phorte, 2016.

BRANDT, F; REYNOSO, P. Eternamente jovem: como cuidar da sua pele. Tradução de Ana Beatriz Rodrigues. Rio de Janeiro: Campus, 2003.

CADDEO C, TESKAC K, SINICO C, KRISTL J. Effect of resveratrol incorporated in liposomes on proliferation and UV-B protection of cells. Int J Pharm. 2008 Nov 3;363(1-2):183-91. Epub 2008 Jul 31. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718515> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

CAPECKA, E.; MARECZEK, A.; LEJA, M. Antioxidant activity of fresh and dry herbs of some Lamiaceae species. Food Chemistry, London, v. 93, p. 223-226, 2004.

CHEN G, ZHAO J, LIU X, GAO G, HUANG J, LI G. Electrochemical sensing DNA damage with nano-titanium dioxide and repair with a medicinal herb species resveratrol. J Biotechnol. 2007 Jan 20;127(4):653-6. Epub 2006 Aug 2. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949697> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

CHORILLIM; LEONARDI.G.R; SALGADO.H.R.N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP,2006.

DECCACHE, D.S. Formulação dermocosmética contendo DMAE glicolato e filtro solares: desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea. 2006. 152f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.

FARRIS P, ZEICHNER J, BERSON D. Efficacy and Tolerability of a Skin Brightening/Anti-Aging Cosmeceutical Containing Retinol 0.5%, Niacinamide, Hexylresorcinol, and

FERREIRA; COSTA, 2011.

FREITAS JV, PRAÇA FS, BENTLEY MV, GASPAR LR. Trans-resveratrol and beta-carotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters. *Int J Pharm*. 2015 Apr 30;484(1-2):131-7. Epub 2015 Feb 24. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724133> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

FREITAS JV, LOPES NP, GASPAR LR. Photostability evaluation of five UV-filters, trans-resveratrol and beta-carotene in sunscreens. *Eur J Pharm Sci*. 2015 Oct 12;78:79-89. Epub 2015 Jul 6. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159738> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

GONZÁLEZ, S; FERNÁNDEZ.M; GILABERTE, C, Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol*. 2008 Nov-Dec;26(6):614-26. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940542> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

GUIRRO; GUIRRO. *Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias*. 3. ed. São Paulo:Manole,2002.

HADSHIEW, I.M.; ELLER, M. S.; GILCHREST, B. A. *Skin Aging and Photoaging: The Role of DNA Damage and Repair*. American Contact Dermatitis Society, n. 11, v. 1, p.19-25, 2000.

HARRIS,M.I.N.C. *Pele- Estrutura, Propriedades e Envelhecimento*. Ed.2. Editora SENAC, São Paulo, 2003.

HIRATA.L.L; SATO.M.E.O; SANTOS.C.A.M. *Radicais livres e o envelhecimento cutâneo*. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2004.

JANG, M. et al. 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275:218- 220.

LEE, K.-K., CHO, J.-J., PARK, E.-J. AND CHOI, J.-D. Anti-elastase and anti-hyaluronidase of phenolic substance from *Areca catechu* as a new anti-ageing agent. *Int. J. Cosmet. Sci.* 23, 341–346 (2001).

LIU Q, KIM C, JO YH, KIM SB, HWANG BY, LEE MK. Synthesis and Biological Evaluation of Resveratrol Derivatives as Melanogenesis Inhibitors. *Molecules*. 2015 Sep 17;20(9):16933-45. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26393543>> Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

MAISUTHISAKUL, P.; SUTTAJIT, M.; PONGSAWATMANIT, R. Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food Chemistry*, London, v. 100, p. 1409-1418, 2007.

MAIO, M. Tratado de medicina estética- 2.ed. São Paulo: Roca, 2011.v3

M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur, J. Telser, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39 (2007) 44e84.

McLEAN, J. A.; KARADAS, F.; SURAI, P.; McDEVITTI, R.; SPEAKE, B. Lipid-soluble and water-soluble antioxidant activities of the avian intestinal mucosa at different sites along the intestinal tract. *Comparative Biochemistry and Physiology*, v. 141, n. B, p. 366- 372, 2005.

M. JANG, L. CAI, G.O. UDEANI, K.V. SLOWING, C.F. THOMAS, C.W. BEECHER, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes *Science*, 275 (1997), pp. 218-220.

MOTTA, M.P.; FIGUEIREDO, P.A.; DUARTE, J.A. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, v. 4, n. 1, p. 81-110, 2004.

Oh WY, SHAHIDI F. Lipophilization of Resveratrol and Effects on Antioxidant Activities. *J Agric Food Chem.* 2017 Oct 4;65(39):8617-8625. Epub 2017 Sep 22. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28872859> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

PARK K, LEE JH. Protective effects of resveratrol on UVB-irradiated HaCaT cells through attenuation of the caspase pathway. *Oncol Rep.* 2008 Feb;19(2):413-7. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202789>> Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

PARK J, PARK JH, SUH HJ, LEE IC, KOH J, BOO YC. Effects of resveratrol, oxyresveratrol, and their acetylated derivatives on cellular melanogenesis. *Arch Dermatol Res.* 2014 Jul;306(5):475-87. Epub 2014 Jan 11. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414332> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

PENTEK; NEWENHOUSE; O'BRIEN; CHAUHAN. Development of a Topical Resveratrol Formulation for Commercial Applications Using Dendrimer Nanotechnology. *Molecules.* 2017 Jan 14;22(1). pii: E137. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098828> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

PODSEDEK, A. Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables: A review. *LWT-Food Sci. Technol*, v. 40, p. 1-11, 2007.

POLONINI HC, BASTOS CDE A, DE OLIVEIRA MA, DA SILVA CG, COLLINS CH, BRANDÃO MA, RAPOSO NR. In vitro drug release and ex vivo percutaneous absorption of resveratrol cream using HPLC with zirconized silica stationary phase. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014 Feb 1;947-948:23-31. Epub 2013 Dec 17. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24381018> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

POLONINI HC, LIMA LL, GONÇALVES KM, DO CARMO AM, DA SILVA AD, RAPOSO NR. Photoprotective activity of resveratrol analogues. *Bioorg Med*

Chem. 2013 Feb 15;21(4):964-8. Epub 2012 Dec 20. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321013> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

REIS; CORRÊA; CHUNG; DOS SANTOS. Synthesis, antioxidant and photoprotection activities of hybrid derivatives useful to prevent skin câncer. Bioorg Med Chem. 2014 May 1;22(9):2733-8. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690528> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

RIBEIRO, C. Cosmetologia aplicada a dermoestética. 2. ed. Sao Paulo: Pharma books, 2010.

R. MILLS, G. WU. Síntese e avaliação de novos pró-fármacos de foscarnet e didesoxicidina com um composto transportador universal compreendendo um quimioluminescente e um conjugado fotocromico, J. Pharm. Sei. 93 (2004).

RYU JH, SEOK JK, AN SM, BAEK JH, KOH JS, BOO YC. A study of the human skin-whitening effects of resveratryl triacetate. Arch Dermatol Res. 2015 Apr;307(3):239-47. Epub 2015 Mar 7. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750159> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

SILVA; MONTEIRO; MARQUES; SILVA; MARTÍNEZ; CANLE; Faria. Photochemical and photocatalytic degradation of trans-resveratrol. Photochem Photobiol Sci. 2013 Apr;12(4):638-44. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064356> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

STEINER, D. Envelhecimento cutâneo. Cosmetics and Toiletries, n. 7, p. 29-32, 1995. Edição em português.

TAVANO L, MUZZALUPO R, PICCI N, DE CINDIO B. Co-encapsulation of lipophilic antioxidants into niosomal carriers: percutaneous permeation studies for cosmeceutical applications. Colloids Surf B Biointerfaces. 2014 Feb 1;114:144-9. Epub 2013 Oct 12. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176892> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

TESKAC K, KRISTL J. The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol. *Int J Pharm.* 2010 May 5;390(1):61-9. Epub 2009 Oct 13. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833178> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

T. ACHMAD. *Biomolecular Mechanism of Antioxidant Activity on Aging Process*, Department of Biochemistry, Medical School e Padjadjaran University Bandung, Indonesia, 2004.

THRING, T., HILI, P. AND NAUGHTON, D. Anticollagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complement. Altern. Med.* 9, 27 (2009).

VASCONCELOS, T.B. et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo? *Unopar Cient. Ciênc. Biol. Saúde*, Ceará, v. 6, n. 3, p.213-219, 2014.

YOON HS, HYUN CG, LEE NH, PARK SS, SHIN DB. Comparative Depigmentation Effects of Resveratrol and Its Two Methyl Analogues in α -Melanocyte Stimulating Hormone-Triggered B16/F10 Murine Melanoma Cells. *Prev Nutr Food Sci.* 2016 Jun;21(2):155-9. Epub 2016 Jun 30. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390733> > Acesso em: 22 de fevereiro de 2018.

WULF,H.C; SANDBY,J.M; KOBAYASI, T; GINADECKI,R. Skin aging and natural photoprotection. v.35, p.185-91. *Micron.* 2004.